



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-3900

54. TITULO

PROCESO PARA PREPARAR INTERMEDIOS PARA ANTIBIOTICOS DE QUINOLONA.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07D 215/50

71. SOLICITANTE

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

DOMICILIO

CINCINNATI, OHIO, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

Enero 19/2005

Tarj
SS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación 05003900 00000000 Folios 65
Fecha (AMD) 2005-01-19 16:24:20
Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre **THE PROCTER & GAMBLE
COMPANY**
Dirección **One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, Ohio 45202 Estados
Unidos de América**
Nacionalidad o Domicilio **Cincinnati Ohio
Estados Unidos de América**
Lugar de Constitución **Ohio Estados
Unidos de América**
Teléfono _____ Fax _____
E-mail _____

IDENTIFICACIÓN

CC ☐

NIT ☐

CE ☐

Otro ☐

Número

3
**REPRESENTANTE
O APODERADO**
(74)

Nombre **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección **Cra 11A No 94-76 (Of 305)**
Telefono **6 162051/61 Fax 6 161889**
E mail **tm patent@escobarunbe.com**

IDENTIFICACIÓN

CC ☒

NIT ☐

CE ☐

Otro ☐

Número **39 779 452T P 68228**

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre **RANDALL, Jared, Lynn**
Dirección **431 Sherburne Four Corners Road Smyrna New York 13464**
Estados Unidos de América
Nacionalidad o domicilio **Smyrna New York Estados Unidos de América**

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No **PCT/US2003/024258** Fecha **5 de agosto de 2003**

Publicación Internacional No **WO 2004/013103 A2** Fecha **12 de febrero de 2004**

WO 2004/013103 A3 Fecha **12 de febrero de 2004**

6 **TÍTULO (54)**

**PROCESO PARA PREPARAR INTERMEDIOS PARA ANTIBIÓTICOS DE
QUINOLONA**

7 **Clasificación Internacional (51)**

C07D 215/56

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
**Estados Unidos
de América**

(32) Fecha
5 de agosto de 2002

(31) Numero de Solicitud
60/401 184

9 **Comprobante de pago No**

05-488

Fecha 4 de enero de 2005

2772

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05003900 00000000

Folios: 65

Fecha (AMD): 2005-01-19 16:24:28

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 488
FECHA : ENERO 4 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	35848553	03/01/2005	9,441,000.00

***** CONCEPTO *****

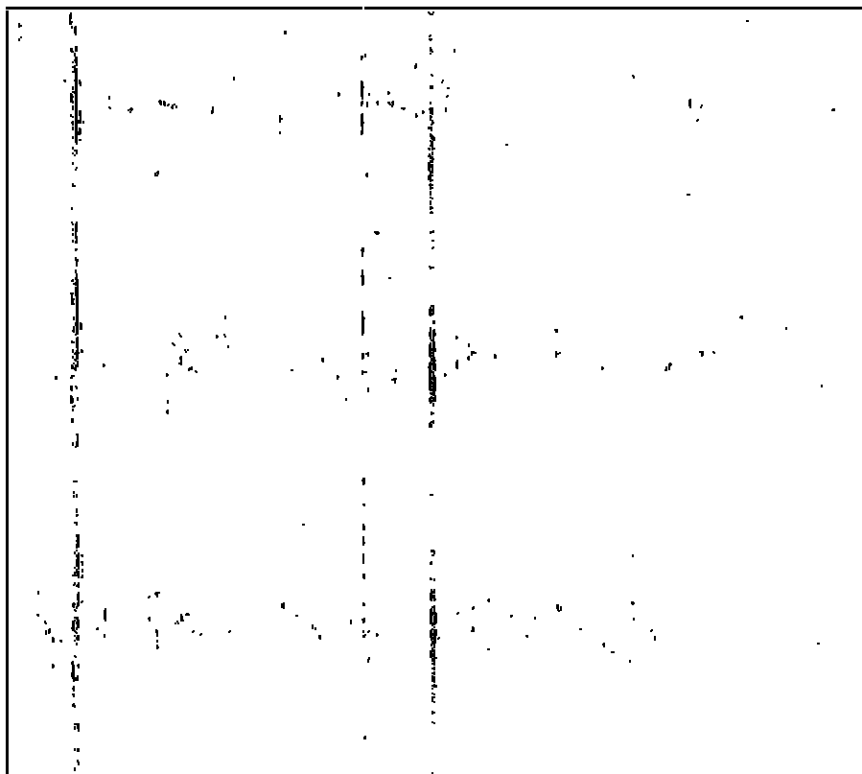
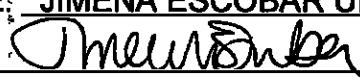
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica Prot. 15.698
- ☐ Poderes si fuere el caso **Protocolo No. 15.698**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2772/PCT

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY**, sociedad constituida de conformidad con las leyes del Estado de Ohio, Estados Unidos de América, domiciliada en One Procter & Gamble, Plaza, Cincinnati, Ohio, 45202 Estados Unidos de América, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"PROCESO PARA PREPARAR INTERMEDIOS PARA ANTIBIÓTICOS DE QUINOLONA "**.

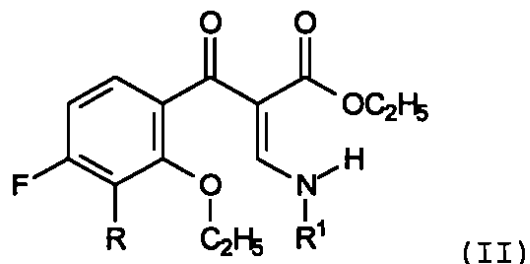
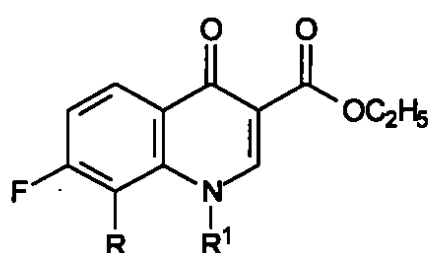
Clase: C07D 215/56


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

5
4

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un proceso para preparar un intermedio de antibiótico de quinolona que tienen la fórmula:



10

en donde R es alquilo C₁-C₂, fluoroalquilo C₁-C₂, alqueno C₂-C₄, metoxi, cloro o bromo; R¹ es una unidad escogida del grupo formado por alquilo C₁-C₂, alqueno C₂-C₃, cicloalquilo C₃-C₅ y fenilo, cada una de las cuales puede ser sustituida por uno o más átomos de flúor; dicho proceso comprende el paso de ciclizar una mezcla de precursores de quinolona; la mezcla comprende un intermedio 2-etoxi sustituido que tiene la Fórmula (I) (II): en presencia de un agente de sililación.

15

9009 ✓
5

PROCESO PARA PREPARAR INTERMEDIOS PARA ANTIBIÓTICOS DE
QUINOLONA

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a un proceso para preparar intermedios de antibióticos de quinolona. El proceso de la presente invención utiliza el resultado sorprendente de que los subproductos del éster del ácido
10 3-(2-alcoxfenil)-2-enamin-3-oxo-propiónico se pueden aprovechar y son intermedios adecuados para los productos finales de quinolona.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

Los antibióticos de quinolona y quinolonilo son un tipo nuevo y muy potente de antimicrobianos de amplio espectro y la investigación ha estado dirigida al desarrollo de este nuevo tipo de antimicrobianos,
20 especialmente los que son eficaces contra los patógenos Gram positivos, entre ellos, el *Enterococo faecium* resistente a la vancomicina. Estos antibióticos de quinolona y quinolonilo se describen adecuadamente en los documentos citados más adelante.

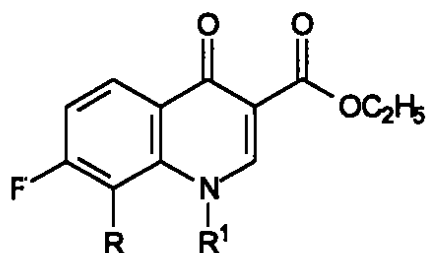
25

Sin embargo, algunas categorías de análogos de antibióticos de quinolona tienen sustituyentes a lo largo del sistema anular de quinolona, lo que hace que

la síntesis de estos análogos sea incómoda, indirecta y de bajo rendimiento total. Por lo tanto, existe desde hace tiempo la necesidad de un proceso para elaborar los intermedios de antibióticos de quinolona y quinolonilo descritos aquí; dicho proceso incluye una serie de reacciones de bajo costo y alto rendimiento, beneficiando de ese modo al consumidor con antibióticos eficaces y de bajo precio.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

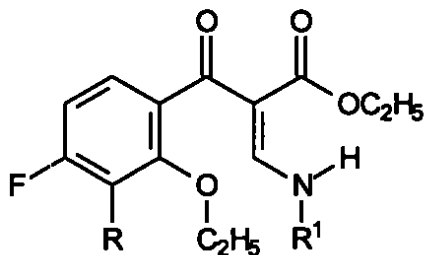
La presente invención se refiere al descubrimiento sorprendente de que los intermedios de antibióticos de quinolona que tienen la fórmula:



en donde R es alquilo C₁-C₂, fluoroalquilo C₁-C₂, alquenilo C₂-C₄, metoxi, cloro o bromo; R¹ es una unidad seleccionada del grupo formado por alquilo C₁-C₂, alquenilo C₂-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, y fenilo, cada una de las cuales puede ser sustituida por uno o más átomos de flúor; se puede preparar reaccionando una mezcla de precursores de intermedios de antibióticos de quinolona;

la mezcla comprende un intermedio 2-etoxi sustituido que
tienen la fórmula:

5

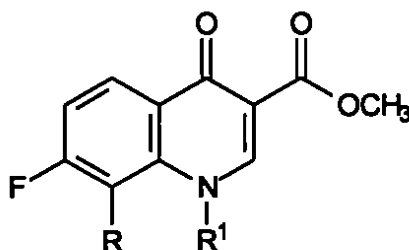


con un agente de sililación como un catalizador de
reacción de cierre de anillo.

10

En general, la presente invención se refiere a
un proceso para preparar intermedios de antibióticos de
quinolona que tienen la fórmula:

15

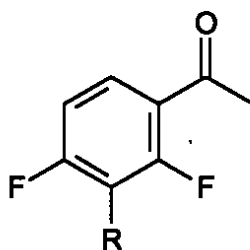


en donde R y R¹ se definen aquí; este proceso comprende
los pasos de:

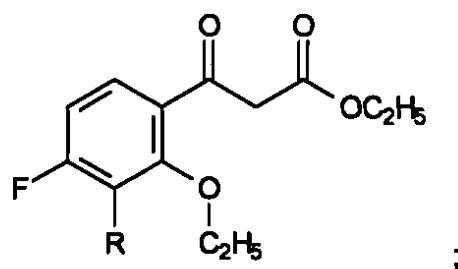
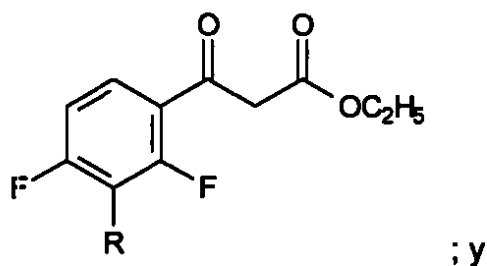
20

a) Reaccionar una acetofenona que tienen la
fórmula:

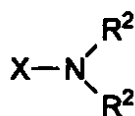
25



con carbonato de dietilo en presencia de una base para formar una mezcla de 4-fluoro β-cetoésteres que tienen la fórmula:



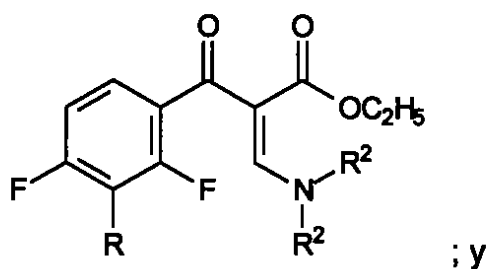
b) reaccionar dicha mezcla de una amina capaz de experimentar una reacción Knoevenagel, dicha amina tiene la fórmula:



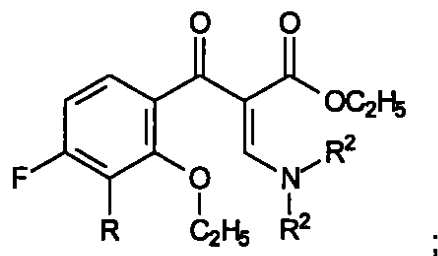
en donde R² es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, fenilo y mezclas de éstos; X es una unidad de aldehído o un equivalente de una unidad de aldehído; para formar una mezcla de intermedios de enamina que tiene la fórmula:

10
9

5

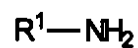


10



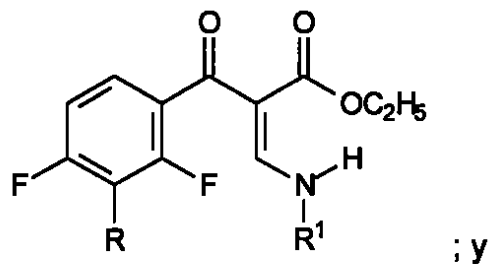
c) reaccionar dicha mezcla de intermedios de enamina con una mezcla que tiene la fórmula:

15



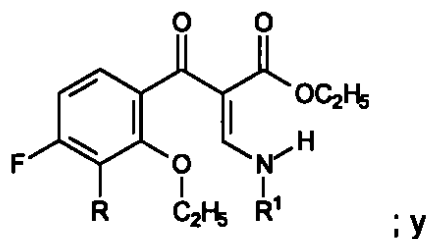
para formar una mezcla de intermedios de quinolona que tiene la fórmula:

20



25

11
10

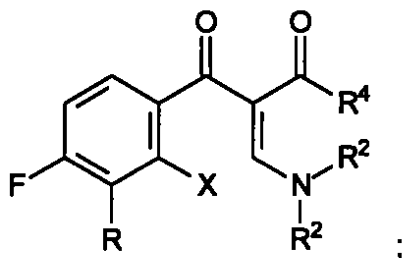


5

d) ciclizar dicha mezcla de intermedios de quinolina en presencia de un agente de sililación para formar los intermedios de antibióticos de quinolina según la presente invención.

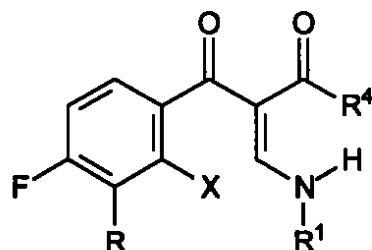
10

La presente invención se refiere además a compuestos originales que tienen la fórmula:



15

y la fórmula:



20

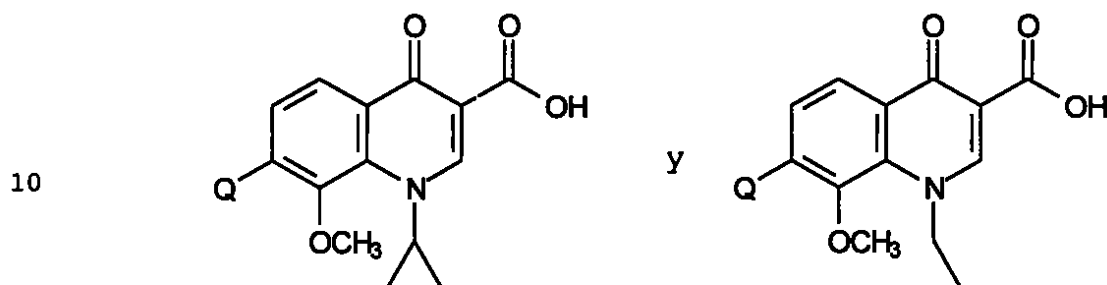
25

en donde R, R¹, y R⁴ se definieron anteriormente, X es un grupo saliente adecuado, dichos compuestos son adecuados

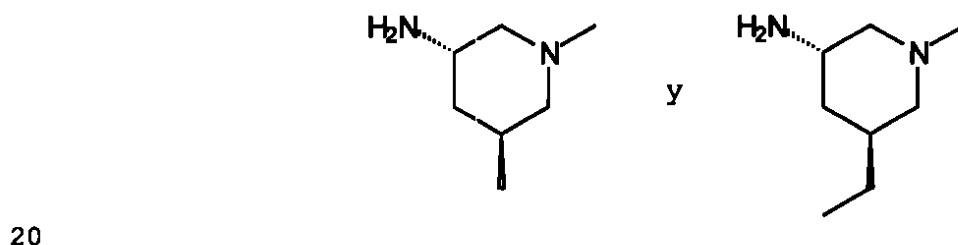
para usar como intermedios en la preparación de
antibióticos de quinolona según la presente invención.

Estos y otros objetivos, características y
ventajas serán evidentes para aquellos con experiencia
5 ordinaria en el campo técnico a partir de la lectura de la
siguiente descripción detallada y las reivindicaciones
anexas. Todos los porcentajes, relaciones y proporciones
en la presente se expresan en peso a menos que se
especifique de otra manera. Todas las temperaturas se dan
10 en grados Celsius (°C) a menos que se indique de cualquier
otra manera. Las partes relevantes de todos los documentos
citados se incorporan en la presente como referencia; la
mención de cualquier documento no debe interpretarse como
admisión de que el mismo constituye una técnica anterior
15 con respecto a la presente invención.

La presente invención se refiere al descubrimiento sorprendente de que las quinolonas 1-alquilo inferior-8-sustituidas, entre ellos, ácidos 1-ciclopropil y 1-etil-8-metoxiquinolona-carboxílicos de la fórmula:



en donde Q es una pirrolidina o piperidina amino sustituido, entre ellos, las unidades tienen la fórmula:

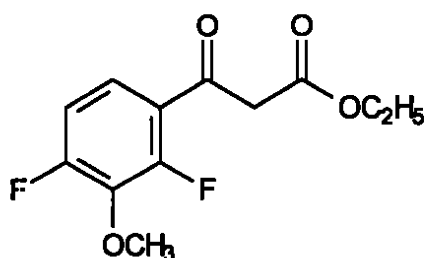


en donde se exhiben altos niveles de eficacia hacia bacterias Gram positivas.

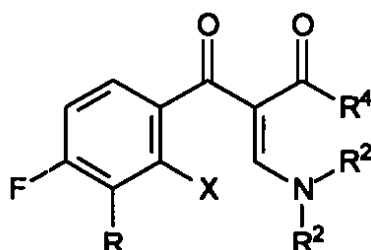
Como resultado de este descubrimiento sorprendente, ha surgido la necesidad desde hace tiempo de una síntesis convergente de alto rendimiento y bajo costo para antibióticos de este tipo de compuesto. Además, ha surgido el deseo de un proceso adaptable a la

14
13
gama más amplia de análogos que comprenden esta clase de antibióticos.

Nuestra investigación de los antibióticos de quinolona de esta categoría se describe en la patente de los EE.UU. núm. 6,329,391 B1 Ledoussal otorgada el 11 de diciembre de 2001 y la patente de los EE.UU. núm. 6,387,928 B1 de Ledoussal y col., otorgada el 14 de mayo de 2002, las cuales se incorporan aquí como referencia. El proceso descrito en dichos documentos comprende condiciones y procedimientos de reacción que protegen contra la eliminación indeseada del átomo de flúor de la posición 2 durante la preparación de los precursores de antibióticos de quinolona, una de las cuales tiene la fórmula:

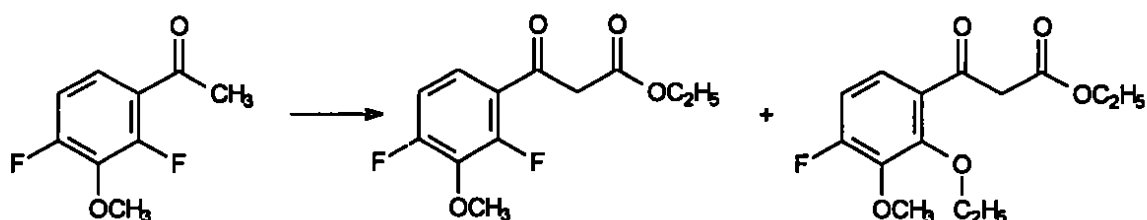


20 En nuestro esfuerzo por proporcionar un proceso de alto rendimiento y bajo costo para preparar antibióticos de quinolona, deseamos afectar el cierre de anillo de los intermedios de los precursores de antibióticos de 2-enamino- β -cetoéster de quinolona que tienen la fórmula
25 general:



5

en donde X es un grupo saliente y R^4 es una porción que es compatible con las condiciones de reacción de cierre de anillo. Para obtener estos intermedios de antibióticos de quinolona comenzamos nuestro proceso reaccionando 3-
10 sustituido-2,4-difluorobenzofenonas con carbonato de dietilo con la esperanza de formar el β -cetoéster correspondiente. Sin embargo, el análisis de los productos que resultan de la reacción de carbonato de dietilo con 2,4-difluoro-3-metoxibenzofenona indicó una
15 mezcla de productos como se describe más adelante,



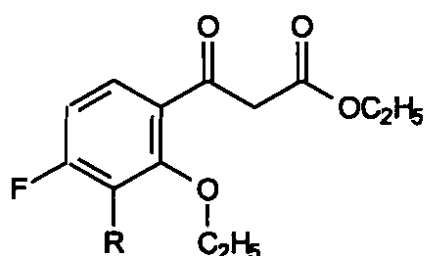
20

en donde una cantidad sustancial del átomo de flúor de la segunda posición fue desplazada por una unidad etoxi en una reacción secundaria no deseada.

25

Se ha descubierto ahora de manera sorprendente que la presencia de una impureza que tiene la fórmula general:

16
15



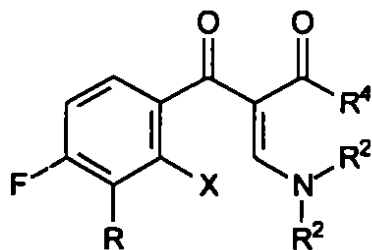
5

la cual se forma en cantidades sustanciales como un subproducto de la reacción de 3-sustituido 2,4-difluorobenzofenonas con carbonato de dietilo, se puede
10 ciclizar exitosamente junto con el aducto de 2-fluoro correspondiente en una reacción de cierre de anillo que proporciona el intermedio deseado de antibiótico de quinolona en condiciones poco severas y de alto
rendimiento. Se ha descubierto también de manera
15 sorprendente que la unidad R se puede extender para incluir alquilo C₁-C₂, fluoroalquilo C₁-C₂, alquenilo C₂-C₄, cloro, o bromo, así como metoxi.

Intermedios del proceso

20 El proceso de la presente invención descrito más adelante, utiliza compuestos originales como intermedios. Estos intermedios están comprendidos en dos categorías. La primera categoría se refiere a enaminas de β-cetoéster que se forman de la reacción de una amina secundaria y un éster
25 del ácido 3-aril-3-oxo-propiónico que tienen la fórmula:

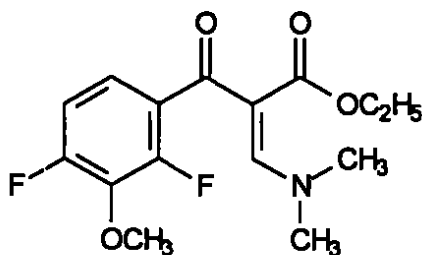
5



en donde R es alquilo C₁-C₂, fluoroalquilo C₁-C₂, alquenilo C₂-C₄, metoxi, cloro, o bromo; R² es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, fenilo y mezclas de éstos; y R⁴ es una unidad la cual es compatible con las subsiguientes condiciones de reacción de cierre de anillo. Ejemplos no exhaustivos de una unidad la cual es adecuada como R⁴ es una unidad alcoxi la cual resulta en la formación de un metiléster. El éster es la entidad más conveniente ya que los antibióticos que se forman de los intermedios descritos aquí comprenden una 3-carboxiquinolona.

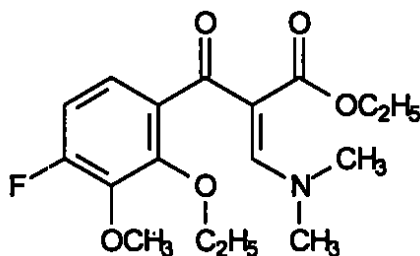
Un primer aspecto de la presente invención relativo a los compuestos originales abarca unidades R iguales a metoxi. Una realización de este aspecto de R tiene la fórmula:

25



mientras que otra realización tiene la fórmula:

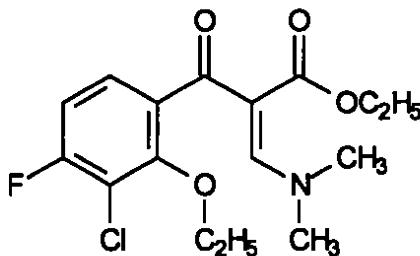
5



10

Un segundo aspecto se refiere a las unidades R, las cuales son alquilo inferior o alquilo inferior flúor sustituido, cuyas iteraciones incluyen $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, y $-CF_3$.

15



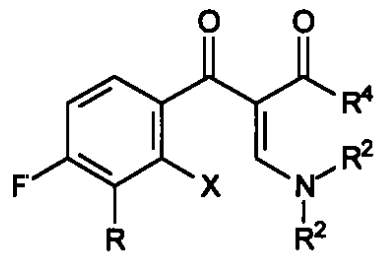
20

Un cuarto aspecto se refiere a las unidades R que comprenden una olefina, entre ellos, $-CH_2CH=CH_2$.

25

La segunda categoría se refiere a enaminas de β -cetoésteres, las cuales se forman de la reacción de una amina secundaria y un éster del ácido 3-aril-3-oxopropiónico que tienen la fórmula:

19
18

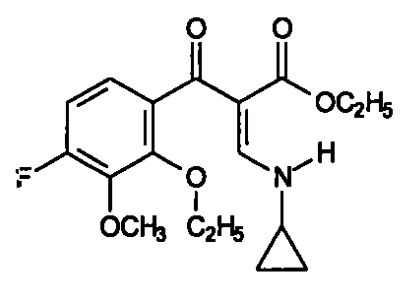


5

en donde R es alquilo C₁-C₂, fluoroalquilo C₁-C₂, alquenilo C₂-C₄, metoxi, cloro o bromo; R² es alquilo C₁-C₄ lineal o
10 ramificado, fenilo y mezclas de éstos; y R⁴ es una unidad la cual es compatible con las subsiguientes condiciones de reacción de cierre de anillo.

Un primer aspecto se refiere a R igual a metoxi.
Una realización de este aspecto de R tiene la fórmula:

15



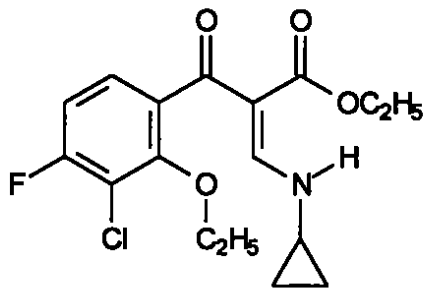
20

Un segundo aspecto se refiere a las unidades R que son alquilo inferior o alquilo inferior flúor sustituido, cuyas iteraciones incluyen -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ y -CF₃.

25

Un tercer aspecto se refiere a las unidades R que comprenden cloro o bromo. Una realización de este aspecto de R tiene la fórmula:

5

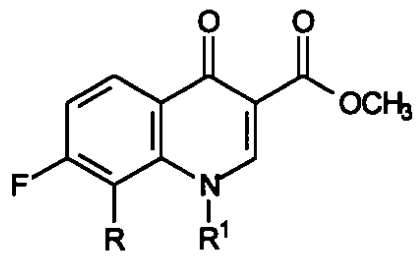


10

Proceso

El proceso de la presente invención se refiere a la preparación de intermedios de antibióticos de quinolona que tienen la fórmula:

15



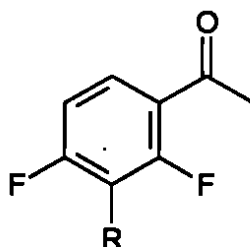
20

en donde R es alquilo C₁-C₂, fluoroalquilo C₁-C₂, alquenoilo C₂-C₄, metoxi, cloro o bromo; R¹ es una unidad escogida del grupo formado por alquilo C₁-C₂, alquenoilo C₂-C₃,
25 cicloalquilo C₃-C₅ y fenilo, cada una de las cuales puede ser sustituida por uno o más átomos de flúor.

Paso (a)

El paso (a) del presente proceso se refiere a la
5 reacción de una 3-sustituido-2,4-difluorobenzofenona que
tiene la fórmula:

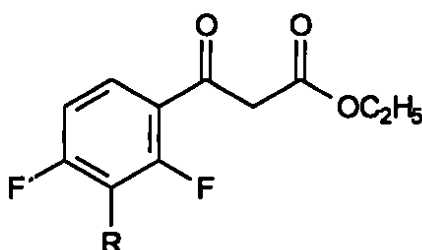
10



15

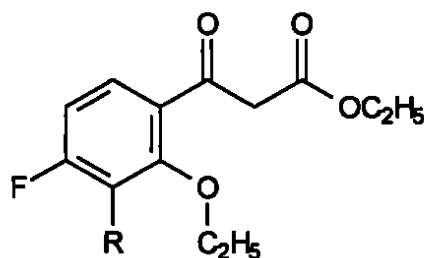
con carbonato de dietilo en presencia de una base para
formar una mezcla de éster metílico del ácido 3-[2,4-
difluoro-3-R-sustituido]-3-oxo-propiónico:

20



25

y éster metílico del ácido 3-[2-etoxi-3-R-sustituido-4-
fluoro]-3-oxo-propiónico:



La estequiometría del paso (a) requiere por lo
menos un equivalente de carbonato de dietilo por
equivalente de benzofenona. Sin embargo, otros aspectos
del paso (a) utilizan cantidades de carbonato de dietilo
5 en exceso de un equivalente molar.

La estequiometría del paso (a) también requiere
por lo menos un equivalente de base. Las bases adecuadas
incluyen hidruros metálicos, por ejemplo, LiH, NaH, KH,
CaH₂ y similares. Un aspecto que se refiere a la
10 selección de una base utiliza una suspensión de aceite
mineral de NaH, la cual se puede utilizar de manera
conveniente y segura en gran escala, así como en
operaciones de pequeña escala. Otras bases incluyen
bases inorgánicas, entre ellos, Na₂CO₃, NaHCO₃, y K₂CO₃ o
15 bases orgánicas, entre ellos, butil litio y
diisopropilamida de litio.

Un aspecto de la presente invención se refiere
al uso de un exceso de carbonato de dietilo. Una primera
iteración del paso (a) en donde se utiliza un exceso de
20 carbonato de dietilo incluye también el uso concomitante
de exceso de base. Un ejemplo no exhaustivo del paso (a)
relacionado con este aspecto incluye la reacción de un
mol una 2,4-difluoro-3-R-sustituido benzofenona, 2,2
moles de una base y 2,4 moles de carbonato de dietilo.

25 El formulador puede utilizar un solvente
aprótico para el paso (a) tanto para solubilizar los
reactivos como proporcionar un medio eficiente de

30
22

transferencia de calor. Ejemplos no exhaustivos de solventes incluyen cloruro de metileno, diclorometano, hexametilfosforamida, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, alcanos, entre ellos, hexano, o mezclas de solventes. La mayoría de las condiciones requieren el uso de solventes libres de humedad, sin embargo, el formulador puede usar un exceso de base para consumir cualquier agua residual o naciente que esté presente. Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de tolueno como un solvente, lo cual en el caso de los procesos que no aíslan intermedios, se puede usar para secar azeotrópicamente el producto de reacción.

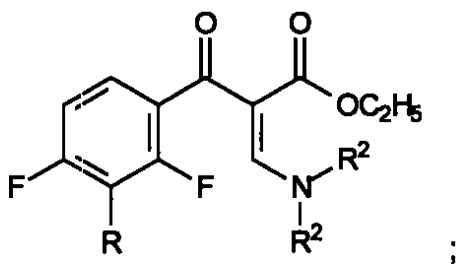
La temperatura en la cual se realiza el paso (a) se basa en varios factores, incluyendo la reactividad de la benzofenona inicial, la selección de la base y el punto de congelación/ebullición utilizados. Un ejemplo de la presente invención, relativo a la temperatura del paso (a), se describe más adelante en el Ejemplo 1 en donde el carbonato de dietilo se añade lentamente a una suspensión de la base (NaH) en tolueno a 90 °C seguido por la adición de la acetofenona a 90 °C - 95 °C. Sin embargo, dependiendo de la selección de los reactivos y la escala de la reacción, el formulador puede escoger completar la reacción a temperaturas más bajas.

Un aspecto se refiere a la desprotonación inicial de la benzofenona con un reactivo de alquil litio.

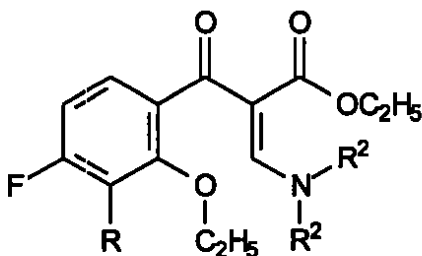
en el frío y permitiendo que la solución se caliente antes de añadir el carbonato de dietilo.

Paso (b)

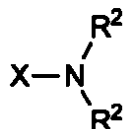
El paso (b) de la presente invención se refiere a la reacción de la mezcla formada en el paso (a) con un aducto, el cual es capaz de experimentar una reacción Knoevenagel o similar a Knoevenagel para formar una mezcla de enaminas N,N-disustituidas que tienen la fórmula:



y la fórmula:

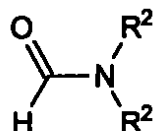


El aducto que se reacciona con la mezcla de β-cetoéster formada en el paso (a) tiene la fórmula:

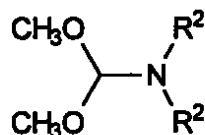


75
24

en donde R² es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, fenilo y mezclas de éstos; X es una unidad de aldehído o un equivalente de una unidad de aldehído. En la presente, por la definición de X se quiere decir que el aducto
5 puede ser un aldehído que tiene la fórmula:



10 o un equivalente de aldehído, por ejemplo, un dimetilacetal que tienen la fórmula:



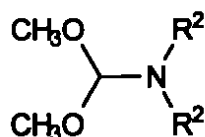
15

Dependiendo de las condiciones del paso (b) el formulador puede escoger cualquier forma para el aducto siempre que sea capaz de formar la mezcla requerida de enaminas.

La estequiometría del paso (b) requiere por lo
20 menos un equivalente del aducto de aldehído o equivalente de aldehído por equivalente de benzofenona en todas sus formas. Sin embargo, otros aspectos del paso (b) utilizan cantidades del aducto en exceso de un equivalente molar.

Un aspecto de la presente invención se refiere
25 al uso de un exceso de un aducto que comprende un equivalente de aldehído. Un ejemplo no exhaustivo del paso (b) relacionado con este aspecto incluye la reacción de un

mol de la mezcla de β -cetoéster con 1,5 equivalentes molares de un dimetilacetal que tiene la fórmula:



por ejemplo, la reacción se describe más adelante en el Ejemplo 1.

Usualmente la mezcla de β -cetoéster y el aducto se combinan entre sí a temperatura ambiente y se calientan. En el caso del acetal que comprende equivalentes de aldehído, la reacción se puede llevar a terminación eliminando el alcohol por medio de destilación, el cual se libera y luego el carbonilo de aldehído reacciona con la mezcla de β -cetoéster.

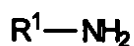
El formulador puede utilizar cualesquiera solventes para el paso (b), los cuales no reaccionan con los reactivos bajo las condiciones del paso, tanto para solubilizar los reactivos como proporcionar un medio eficiente de transferencia de calor. Ejemplos no exhaustivos de solventes incluyen cloruro de metileno, diclorometano, hexametilfosforamida, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, alcanos, entre ellos, hexano, o mezclas de solventes. Sin embargo, los solventes alcohólicos, especialmente en presencia de equivalentes de aldehído pueden limitar severamente la reactividad del aducto y por ello no se deben usar. Un aspecto de la presente

27
26
invención se refiere al uso de tolueno como un solvente, el cual en el caso de los procesos que no aíslan intermedios, se puede usar para secar azeotrópicamente el producto de reacción.

- 5 La temperatura en la cual se realiza el paso (b) se basa en varios factores, incluyendo la reactividad del aducto que comprende aldehído o que comprende un equivalente de aldehído y el punto de congelamiento/ebullición de cualquier solvente utilizado.
- 10 El Ejemplo 1 más adelante proporciona un ejemplo adecuado para la escala de temperatura en la cual se realiza cada faceta del paso (b).

Paso (c)

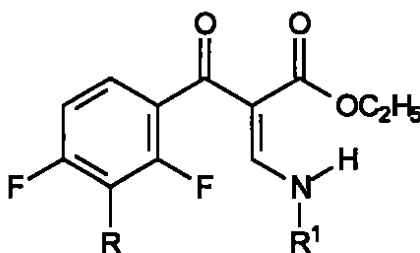
- 15 El paso (c) del presente proceso se refiere a la reacción de la mezcla de enamina N,N-disustituída formada en el paso (b) con una amina primaria que tiene la fórmula:



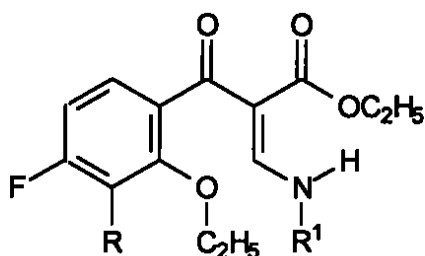
20

para formar una mezcla de intermedios de quinolona que tienen la fórmula:

25



y la fórmula:



5

en donde R^1 es una unidad escogida del grupo formado por alquilo C_1-C_2 , alquenilo C_2-C_3 , cicloalquilo C_3-C_5 y fenilo, cada una de las cuales puede ser sustituida por uno o más átomos de flúor.

La estequiometría del paso (c) requiere por lo menos un equivalente de la amina por la cantidad total de enamina presente en la mezcla. Sin embargo, otros aspectos del paso (c) utilizan cantidades de la amina en exceso de un equivalente molar.

El formulador puede utilizar un solvente aprótico para el paso (c) tanto para solubilizar los reactivos como para proporcionar un medio eficiente de transferencia de calor. Ejemplos no exhaustivos de solventes incluyen cloruro de metileno, diclorometano, hexametilfosforamida, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, alcanos, entre ellos, hexano, o mezclas de solventes. La mayoría de las condiciones requieren el uso de solventes libres de humedad. Sin embargo, el formulador puede utilizar un excedente de base para consumir cualquier agua residual o naciente que esté presente. Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de tolueno como

28
28
un solvente, el cual en el caso de procesos que no aíslan intermedios, se puede usar para secar azeotrópicamente el producto de reacción.

Usualmente la amina se puede añadir como una
5 solución en un solvente adecuado, o directamente a la mezcla de reacción si la amina es un líquido. El paso (c) se puede realizar a cualquier temperatura suficiente para completar la reacción. Una realización, la cual se ejemplifica en el Ejemplo 1 más adelante, realiza la
10 reacción a temperatura ambiente.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un exceso de la amina. Una primera iteración del paso (c), en donde se utiliza una amina, incluye un proceso para el producto neutral que comprende el
15 tratamiento de la solución de reacción con ácido.

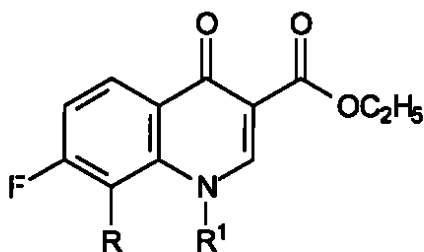
La flexibilidad del presente proceso se manifiesta por el hecho de que el formulador puede combinar opcionalmente los pasos (b) y (c) de manera que la mezcla formada en el paso (b) no se aísla, sino que se traslada al
20 paso (c). Esta opción ofrece al formulador la ventaja de una gran producción por lotes de los intermedios de antibióticos de quinolona tan pronto los parámetros de la reacción han sido determinados.

25 Paso (d)

El paso (d) del presente proceso se refiere a ciclizar la mezcla de intermedios de quinolina formada

30
29
en el paso (c) en presencia de un agente de sililación para formar un intermedio de antibiótico de quinolina que tienen la fórmula:

5



Por "agente de sililación" se quiere dar a
10 entender aquí cualquier compuesto de "organosilicio" o cualquier compuesto que contiene silicio que se utiliza comúnmente en las reacciones de sililación, en donde un átomo de hidrógeno, entre ellos, nitrógeno, oxígeno, es sustituido con un grupo de sililo. Ejemplos no
15 exhaustivos de grupos sililo incluyen trimetilsililo y fenildimetilsililo. Ejemplos no exhaustivos de agentes de sililación incluyen: clorotrimetilsilano, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida,
20 bis(trimetilsilil)urea, hexametiltrisilazano, N-metil-N-trimetilsililtrifluoroacetamida, 1-trimetilsililimidazol, trimetilsilil trifluorometanosulfonato, ter-butildimetilclorosilano, 1-(ter-butildimetilsilil)imidazol, N-ter-butildimetil-N-metiltrifluoroacetamida, ter-butildimetilsililtrifluorometanosulfonato, ter-butilfenilclorosilano, ter-butil-metoxifenilbromosilano,

31
30
dimetilfenilclorosilano, trietilclorosilano,
trimetilsilil trifluorometanosulfonato y

trifenilclorosilano. El uso del agente de sililación se describe por Cooper, B., "Sylilation in Organic Synthesis" (Sililación en la síntesis orgánica), *Proc. Biochem.* 9, (1980) que se incluye aquí como referencia. El uso de agentes de sililación para la formación de quinolona se describe además en la patente de los EE.UU. núm. 5,801,242 Randall y col., otorgada el 1 de septiembre, 10 1998; y la patente de los EE.UU. núm. 5,703,231 Randall y col., otorgada el 30 de diciembre, 1997, las cuales se incorporan en la presente como referencia.

Sin estar limitados por la teoría, la estequiometría propuesta del paso (d) requiere por lo 15 menos un equivalente del agente de sililación para cada equivalente de enamina en la mezcla formada en el paso (c). Sin embargo, otros aspectos del paso (d) utilizan cantidades del agente de sililación en exceso de un equivalente molar.

20 El formulador puede utilizar un solvente aprótico para el paso (c) tanto para solubilizar los reactivos como para proporcionar un medio eficiente de transferencia de calor. Ejemplos no exhaustivos de solventes incluyen cloruro de metileno, diclorometano, hexametilfosforamida, 25 tetrahidrofurano, benceno, tolueno, alcanos, entre ellos, hexano, o mezclas de solventes, entre ellos, hexano, o mezclas de solventes. La mayoría de las condiciones

32
31

requieren el uso de solventes libres de humedad, sin embargo, el formulador puede utilizar un exceso de base para consumir cualquier agua residual o naciente que esté presente. Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de tolueno como un solvente, lo cual en el caso de procesos que no aíslan intermedios, se puede usar para secar azeotrópicamente el producto de reacción.

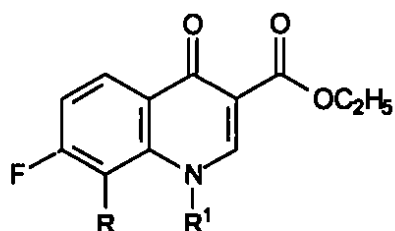
Usualmente los agentes de sililación son líquidos, los cuales se pueden añadir directamente a la solución de reacción de la mezcla de enamina formada en el paso (c) o los agentes de sililación son sólidos de bajo punto de fusión que se pueden añadir como una solución en un solvente adecuado. El paso (d) se puede realizar a cualquier temperatura suficiente para completar la reacción. Una realización que se ejemplifica en el Ejemplo 1 más adelante, añade el agente de sililación a temperatura ambiente y luego calienta la reacción hasta reflujo en un solvente adecuado para completar la reacción.

La flexibilidad del presente proceso permite un proceso continuo por lotes en donde las mezclas de intermedios no tienen que ser aisladas de la matriz del producto y purificadas. Los pasos del presente proceso también se pueden monitorear convenientemente mediante cromatografía en capa fina (TLC) o cualquier sistema convencional de HPLC analítico.

38
32

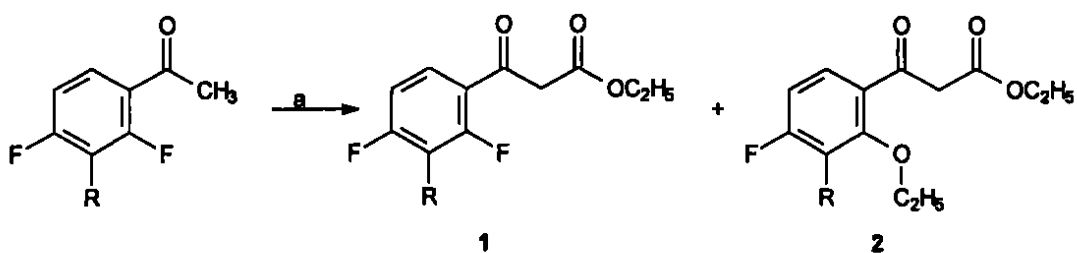
La primera categoría de intermedios de antibióticos de quinolona que son capaces de ser preparados mediante el proceso de la presente invención son los ésteres metílicos de 3-carboxiquinolona que

5 tienen la fórmula:



El siguiente esquema y el Ejemplo 1 ilustran el presente proceso para preparar los compuestos de la categoría uno, en donde para el presente ejemplo, R es

15 metoxi y R¹ es ciclopropilo.

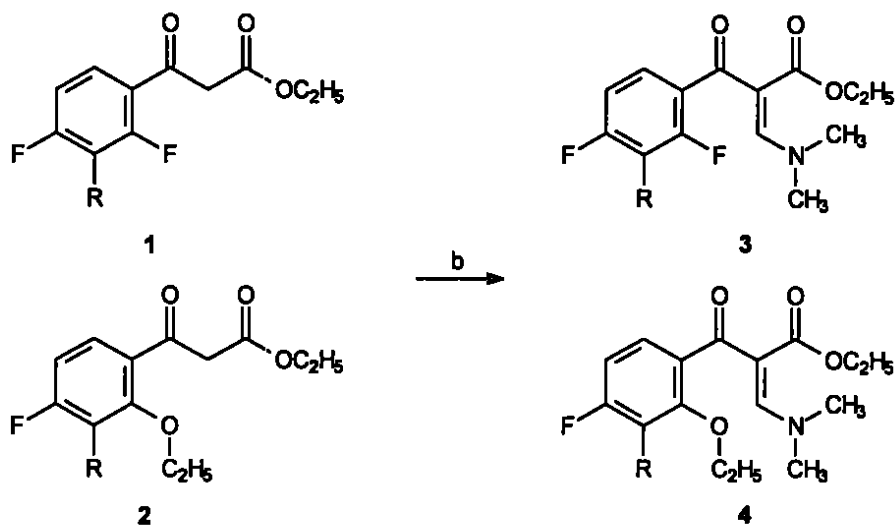


Reactivos y condiciones: (a) (EtO)₂CO, NaH, tolueno, 90 °C - 95 °C, 1,5 horas

25

24
33

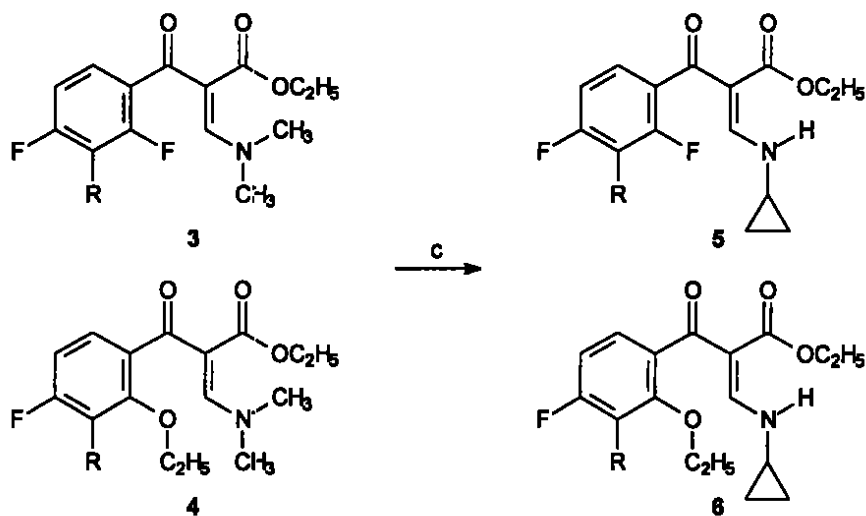
5



10

Reactivos y condiciones: (b) $C(OCH_3)_2N(CH_3)_2$,
tolueno, reflujo, 2 horas

15

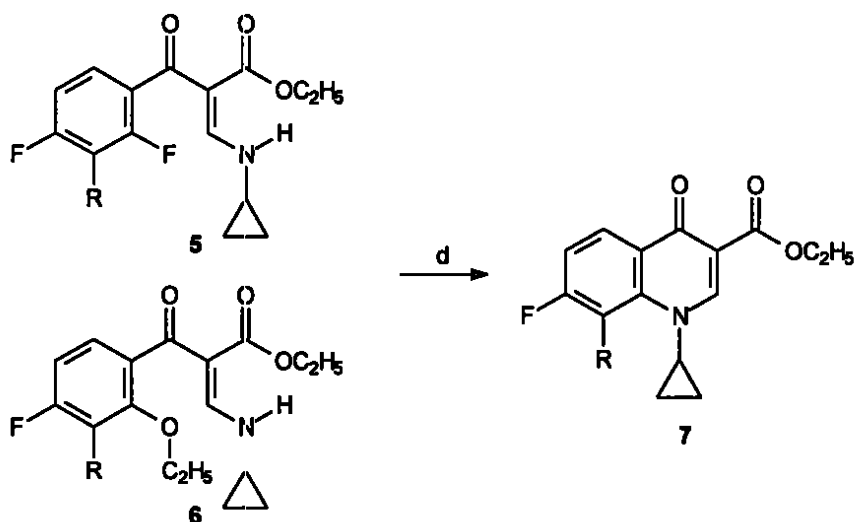


20

Reactivos y condiciones: (c) ciclopropilamina,
tolueno, temperatura ambiente, 1 hora

25

5



10

Reactivos y condiciones: (d) N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, tolueno, reflujo, 1 hora

15 EJEMPLO 1

Éster etílico de 7-fluoro-8-metoxiquinolona (7)

Preparación de una mezcla de éster etílico del ácido 3-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)-3-oxo-propiónico y éster etílico del ácido 3-(2-etoxi-4-difluoro-3-metoxifenil)-3-oxo-propiónico (1 y 2): Un recipiente de reacción se carga con tolueno (2087 mL) y una dispersión de aceite de NaH que contiene base activa al 60 % (264 g, 6,6 mol). Se añade lentamente carbonato de dietilo (850,5 g, 7,2 mol) durante 1 hora a la suspensión de NaH a 90 °C. Se disuelve 2,4-difluoro-3-metoxiacetofenona (558 g, 3 mol) en tolueno suficiente para formar una solución

36
35

homogénea (aproximadamente 2 L) y esta solución se añade cuidadosamente al recipiente de reacción manteniendo la temperatura de reacción en la escala de 90 °C - 95 °C. Tan pronto se ha detenido la evolución del gas hidrógeno, la reacción se agita durante 30 minutos adicionales, después de lo cual la reacción se enfría a 20 °C y se apaga con la adición de una solución acuosa al 10 % peso/peso de H₂SO₄ (3822 g). Las capas se separan y el solvente se concentra en vacío (40 °C a <100 mbar; el azeótropo de tolueno se utiliza para secar la fase orgánica. La mezcla de compuestos resultantes 1 y 2 se utilizan sin purificación adicional.

Preparación de una mezcla de éster etílico del ácido 2-(2,4-difluoro-3-metoxibenzoil)-3-dimetilamino-

acrílico y éster etílico del ácido 2-(2-etoxi-3-metoxi-4-fluorobenzoil)-3-dimetilamino-acrílico (3 y 4): Un recipiente de reacción se carga con una mezcla de éster etílico del ácido 3-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)-3-oxo-propiónico y éster etílico del ácido 3-(2-etoxi-4-fluoro-3-metoxifenil)-3-oxo-propiónico, 1 y 2, (850 g, ~3 mol) y tolueno (3850 mL). Durante un período de 15 minutos se añade dimetilformamida dimetilacetal (536,3 g, 4,5 mol), después de lo cual la reacción se calienta a 90 °C y se permite que el metanol producido se elimine por destilación. Luego se refluje la solución durante aproximadamente 2 horas. En este punto la secuencia de reacción se procesa sin el aislamiento de 3 y 4. Los

37
36

productos se aíslan mediante la concentración de la solución de reacción en vacío captando el residuo en cloruro de metileno y extrayendo con agua la capa orgánica resultante. La reconcentración en vacío
5 proporciona la mezcla de 3 y 4.

**Preparación de la mezcla de éster etílico del ácido
3-ciclopropilamino-2-(2,4-difluoro-3-metoxibenzoil)-acrílico y éster etílico del ácido 3-ciclopropilamino-2-(2-etoxi-3-metoxi-4-fluorobenzoil)-**

10 **acrílico (5 y 6):** La reacción de lo anterior, la mezcla de 3 y 4 en el punto en el cual la solución se refluje durante 2 horas se enfría a temperatura ambiente y se añade tolueno (2087 mL). Se añade ciclopropilamina (205,6 g, 3,6 mol) y se continúa la agitación a temperatura
15 ambiente hasta completar la reacción mediante TLC (aproximadamente 30 minutos). Luego se apaga la reacción añadiendo una solución acuosa al 10 % de H₂SO₄ (2940 g, 3 mol). La capa orgánica se concentra en vacío hasta que desaparece toda el agua. La solución de tolueno
20 resultante de 5 y 6 se puede procesar en la reacción de cierre de anillo sin purificación adicional.

Preparación de éster etílico del ácido 1-ciclopropil-7-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico (7): Un recipiente de reacción se carga con
25 una mezcla de éster etílico del ácido 3-ciclopropilamino-2-(2,4-difluoro-3-metoxibenzoil)-acrílico y éster etílico

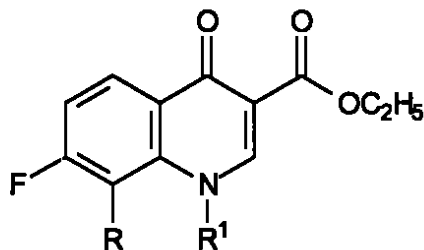
38
37

del ácido 3-ciclopropilamino-2-(2-etoxi-3-metoxi-4-fluorobenzoyl)-acrílico, 5 y 6, (1050 g, ~3 mol) y tolueno (4270 mL). Se añade N,O-bis(trimetilsilil)-acetamida (610,3 g, 3 mol) y la reacción se lleva a reflujo durante 5 30 minutos. Se añade N,O-bis(trimetilsilil)-acetamida (183 g, 0,9 mol) adicional a la reacción y el calentamiento se continúa durante 30 minutos adicionales. La reacción se enfría y el solvente se reduce en vacío (40 °C a 100 mbar). La solución se enfría en un baño 10 helado y el sólido que se forma se recoge por filtración y se lava dos veces con agua destilada para producir 757 g (82 % de rendimiento) del producto deseado.

Aun cuando han sido ilustradas y descritas realizaciones particulares de la presente invención, 15 sería obvio para aquellos con experiencia en la técnica que otros diversos cambios y modificaciones se pueden realizar sin alejarse del espíritu y alcance de la invención. Se ha pretendido, por consiguiente, abarcar en las reivindicaciones anexas todos los cambios y 20 modificaciones dentro del alcance de la invención.

1. Un proceso para preparar un intermedio de antibiótico de quinolona que tiene la fórmula:

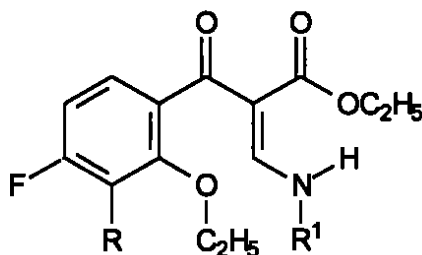
5



10

caracterizado porque R es alquilo C₁-C₂, fluoroalquilo C₁-C₂, alquenoilo C₂-C₄, metoxi, cloro o bromo; R¹ es una unidad escogida del grupo formado por alquilo C₁-C₂, alquenoilo C₂-C₃, cicloalquilo C₃-C₅ y fenilo, cada una de las cuales puede ser sustituida por uno o más átomos de flúor; el proceso comprende el paso de ciclicizar una mezcla de precursores de quinolona; la mezcla comprende un intermedio de 2-etoxi sustituido que tiene la fórmula:

20



en presencia de un agente de sililación.

25

2. Un proceso según la reivindicación 1, caracterizado además porque R es -OCH₃, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -Cl o -CH₂CH=CH₂.

3. Un proceso de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado además porque la ciclización se realiza en presencia de un solvente seleccionado del grupo formado por cloruro de metileno, diclorometano, hexametilfosforamida, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, alcanos y mezclas de éstos.

4. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado además porque el agente de sililación se selecciona del grupo formado por clorotrimetilsilano, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida, bis(trimetilsilil)urea, hexametiltrisilazano, N-metil-N-trimetilsililtrifluoroacetamida, 1-trimetilsililimidazol, trimetilsilil trifluorometanosulfonato, ter-butildimetilclorosilano, 1-(ter-butildimetilsilil)imidazol, N-ter-butildimetil-N-metiltrifluoroacetamida, ter-butildimetilsililtrifluorometanosulfonato, ter-butilfenilclorosilano, ter-butil-metoxifenilbromosilano, dimetilfenilclorosilano, trietilclorosilano, trimetilsilil trifluorometanosulfonato y trifenilclorosilano.

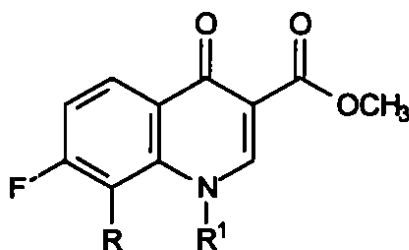
5. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado además porque el agente de sililación es N,O-bis(trimetilsilil)acetamida.

47
40
6. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado además porque R^1 ciclopropilo, metilo, etilo y bencilo.

7. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado además porque la ciclización se realiza mediante reflujo en presencia de un solvente.

8. Un proceso para preparar un intermedio de antibiótico de quinolona que tienen la fórmula:

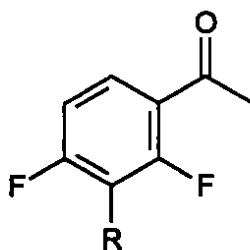
10



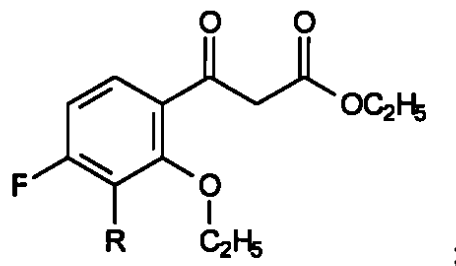
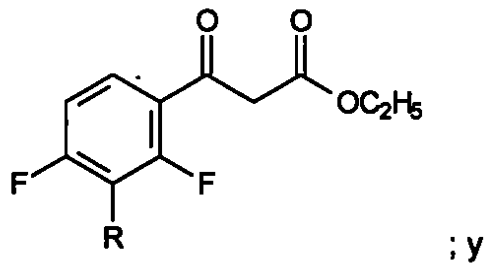
15 caracterizado además porque R es alquilo C_1-C_2 , fluoroalquilo C_1-C_2 , alquenilo C_2-C_4 , metoxi, cloro o bromo; R^1 es una unidad escogida del grupo formado por alquilo C_1-C_2 , alquenilo C_2-C_3 , cicloalquilo C_3-C_5 y fenilo, cada una de las cuales puede ser sustituida por uno o más átomos de
20 flúor; este proceso comprende los pasos de:

a) Reaccionar una acetofenona que tienen la fórmula:

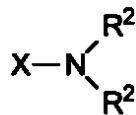
25



con carbonato de dietilo en presencia de una base para formar una mezcla de 4-fluoro β-cetoésteres que tienen la fórmula:

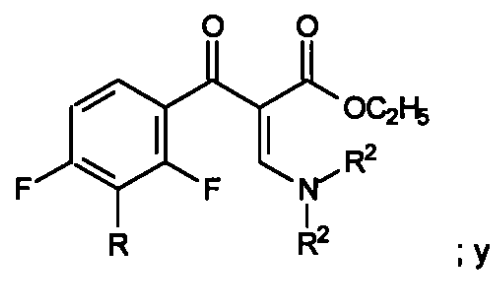


b) reaccionar dicha mezcla de un aducto de la reacción Knoevenagel que tienen la fórmula:

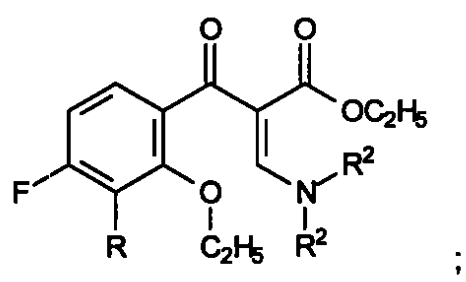


en donde R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal o ramificado, fenilo y mezclas de éstos; X es una unidad de aldehído o un equivalente de una unidad de aldehído; para formar una mezcla de intermedios de imina que tiene la fórmula:

5

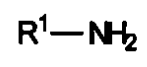


10



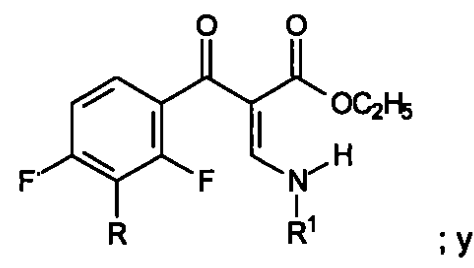
c) reaccionar la mezcla de intermedios de imina con una mezcla que tiene la fórmula:

15

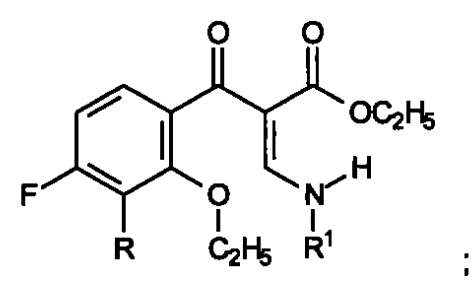


para formar una mezcla de intermedios de quinolona que tienen la fórmula:

20

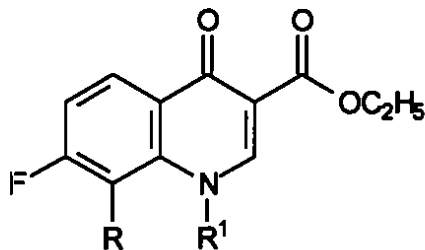


25



44
43

d) ciclizar la mezcla de intermedios de quinolina en presencia de un agente de sililación para formar el intermedio de antibiótico de quinolina que tiene la fórmula:



10

9. Un proceso según la reivindicación 8, caracterizado además porque la base en el paso (a) es un hidruro metálico seleccionado del grupo LiH, NaH, KH, CaH₂ y mezclas de éstos, una base inorgánica escogida del grupo Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO y mezclas de éstos, o una base orgánica escogida de butil litio y diisopropilamida de litio.

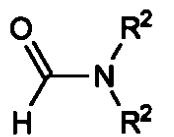
10. Un proceso de conformidad con la reivindicación 8 o 9, caracterizado además porque el paso (a) comprende reaccionar un mol de un sustituido acetofenona con 2,2 moles de una base y 2,4 moles de carbonato de dietilo.

11. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8-10, caracterizado además porque el paso (a) se realiza en presencia de un solvente seleccionado del grupo formado por cloruro de metileno, dicloro-metano, hexametilfosforamida, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, alcanos y mezclas de éstos.

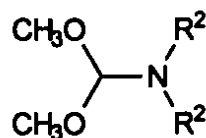
45
44

12. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8-11, caracterizado además porque el aducto es un aldehído que tiene la fórmula:

5



13. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8-12, caracterizado además porque
10 el aducto es un dimetilacetal que tiene la fórmula:



15 caracterizado además porque R^2 es metilo, etilo y mezclas de éstos.

14. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8-13, caracterizado además porque el paso (b) se realiza en presencia de tolueno,
20 caracterizado además porque el aducto es un dimetilacetal y caracterizado además porque la mezcla obtenida del paso (a) y el dimetilacetal se calienta para eliminar azeotrópicamente cualquier metanol que se haya formado.

15. Un proceso de conformidad con cualquiera
25 de las reivindicaciones 8-14, caracterizado además porque la amina primaria en el paso (c) es escoge del grupo formado por metilamina, etilamina y ciclopropilamina.

46
45

16. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8-15, caracterizado además porque el paso (c) se realiza en presencia de un solvente seleccionado del grupo formado por cloruro de metileno, 5 dicloro-metano, hexametilfosforamida, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, alcanos y mezclas de éstos.

17. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8-16, caracterizado además porque el paso (d) se realiza en presencia de un solvente 10 seleccionado del grupo formado por cloruro de metileno, diclorometano, hexametilfosforamida, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, alcanos y mezclas de éstos.

18. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8-17, caracterizado además porque el 15 agente de sililación se selecciona del grupo formado por cloro-trimetilsilano, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida, bis(trimetilsilil)urea, hexametiltrisilazano, N-metil-N-trimetilsililtrifluoroacetamida, 1-trimetilsilil-imidazol, 20 trimetilsilil trifluorometanosulfonato, ter-butildimetilclorosilano, 1-(ter-butildimetilsilil)imidazol, N-ter-butildimetil-N-metiltrifluoroacetamida, ter-butildimetilsililtrifluorometano sulfonato, ter- 25 butilfenilclorosilano, ter-butyl-metoxifenilbromosilano, dimetilfenilclorosilano, trietilclorosilano, trimetilsilil trifluorometanosulfonato y trifenilclorosilano.

PCT REQUEST

1/7

9009/CA

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.07.2003 02:23:58 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.07.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	9009/CA
I	Title of invention	PROCESS FOR PREPARING QUINOLONE ANTIBIOTIC INTERMEDIATES
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States
II-4	Name	THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
II-5	Address:	One Procter & Gamble Plaza Cincinnati, OH 45202 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	513-634-0794
II-9	Facsimile No.	513-634-0819
II-10	e-mail	reed.td@pg.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	inventor only
III-1-4	Name (LAST, First)	RANDALL, Jared, Lynn
III-1-5	Address:	431 Sherburne Four Corners Road Smyrna, NY 13464 United States of America

PCT REQUEST

2/7

9009/CA

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.07.2003 02:23:58 PM

IV-1	Agent or common representative, or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	
IV-1-1	Name (LAST, First)	agent
IV-1-2	Address:	REED, T., David The Procter & Gamble Company 6110 Center Hill Rd. Cincinnati, OH 45224 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	513-634-0794
IV-1-4	Facsimile No.	513-634-0819
IV-1-5	e-mail	reed.td@pg.com
IV-2	Additional agent(s)	agent
IV-2-1	Name (LAST, First)	GUFFEY, Timothy, B.
IV-2-2	Address:	6110 Center Hill Rd. Cincinnati, OH 45224 United States of America
IV-2-3	Telephone No.	513-634-0796
IV-2-4	Facsimile No.	513-634-0819
IV-2-5	e-mail	guffey.tb@pg.com
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW NZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT

V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT (patent and utility model) AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH LI CN CO CR CU CZ (patent and utility model) DE (patent and utility model) DK (patent and utility model) DM DZ EC EE (patent and utility model) ES FI (patent and utility model) GB GD GE GH GN HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK (patent and utility model) SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under Items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under Item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	05 August 2002 (05.08.2002)
VI-1-2	Number	60/401,184
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

50
49

PCT REQUEST

47

6008/CA

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.07.2003 02:23:56 PM

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	1	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

5/7

9008/CA

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.07.2003 02:23:58 PM

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name:	in relation to this international application THE PROCTER & GAMBLE COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1 (iv)		an assignment from RANDALL, Jared, Lynn to THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, dated 07 August 2002 (07.08.2002)
VIII-2-1 (b)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

PCT REQUEST

67

9008/CA

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.07.2003 02:23:56 PM

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the International filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(III) and 51bis.1(a)(III)): Name:	in relation to this international application THE PROCTER & GAMBLE COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 60/401,184 by virtue of the following:
VIII-3-1 (iv)		an assignment from RANDALL, Jared, Lynn to THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, dated 07 August 2002 (07.08.2002)
VIII-3-1 (b)	This declaration is made for the purposes of:	all designations

PCT REQUEST

7/7

8009/CA

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.07.2009 02:23:58 PM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	7	-
IX-2	Description	20	-
IX-3	Claims	6	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	34	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. P&G	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	REED, T., David	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the international Bureau	
------	--	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

1/2

6009/CA

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.07.2003 02:23:58 PM

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	
0-4	Form - PCT/RO/101 (Annex)	
0-4-1	PCT Fee Calculation Sheet Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.07.2003)
0-8	Applicant's or agent's file reference	9009/CA
2	Applicant	THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier Total amounts (USD)
12-1	Transmittal fee T	⇒ 240
12-2-1	Search fee S	⇒ 1,020
12-2-2	International search to be carried out by	EP
12-3	International fee	
	Basic fee	
	(first 30 sheets) b1	476
12-4	Remaining sheets	6
12-6	Additional amount (X)	12
12-6	Total additional amount b2	48
12-7	b1 + b2 = B	524
12-8	Designation fees	
	Number of designations contained in international application	96
12-9	Number of designation fees payable (maximum 6)	5
12-10	Amount of designation fee (X)	104
12-11	Total designation fees D	520
12-12	PCT-EASY fee reduction R	-148
12-13	Total international fee (B+D-R) I	⇒ 896
12-14	Fee for priority document	
	Number of priority documents requested	1
12-15	Fee per document (X)	20
12-16	Total priority document fee P	⇒ 20
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+D+P)	⇒ 2,176
12-18	Mode of payment	authorization to charge deposit account
12-20	Deposit account instructions	
	The receiving Office:	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	✓

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

9009/CA

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.07.2003 02:23:56 PM

12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓
12-21	Deposit account No.	16-2485
12-22	Date	24 July 2003 (24.07.2003)
12-23	Name and signature	REED, T., David 

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-2-2	Validation messages States	Green? More designations could be made. The following States have not been designated: US. Please verify.
13-2-7	Validation messages Contents	Green? The international application contains no drawings. Please verify.
13-2-8	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 February 2004 (12.02.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/013103 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 215/00

TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:
PCT/US2003/024258

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) International Filing Date: 5 August 2003 (05.08.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/401,184 5 August 2002 (05.08.2002) US

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

(71) Applicant: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
[US/US]; One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202 (US).

(72) Inventor: RANDALL, Jared, Lynn; 431 Sherburne Four Corners Road, Smyrna, NY 13464 (US).

(74) Agents: REED, T., David et al.; The Procter & Gamble Company, 6110 Center Hill Rd., Cincinnati, OH 45224 (US).

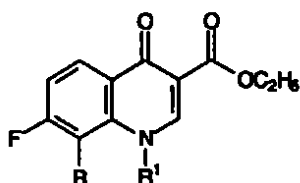
Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

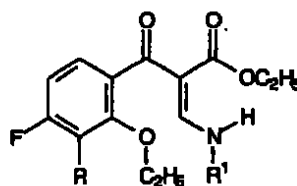
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (utility model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE (utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GH, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK (utility model), SK, SL, SY, TJ,

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING QUINOLONE ANTIBIOTIC INTERMEDIATES



(I)



(II)

(57) Abstract: The present invention relates to a process for preparing a quinolone antibiotic intermediate having the formula: wherein R is C1-C2 alkyl, C1-C2 fluoroalkyl, C2-C4 alkenyl, methoxy, chloro, or bromo; R1 is a unit selected from the group consisting of C1-C2 alkyl, C2-C3 alkenyl, C3-C5 cycloalkyl, and phenyl, each of which can be substituted by one or more fluorine atoms; said process comprising the step of cyclizing an admixture of quinolone precursors, said admixture comprising a 2-ethoxy substituted intermediate having the formula: in the presence of a silylating agent.

WO 2004/013103 A2

57
56

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



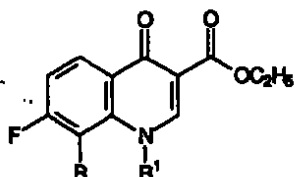
(43) International Publication Date
12 February 2004 (12.02.2004)

PCT

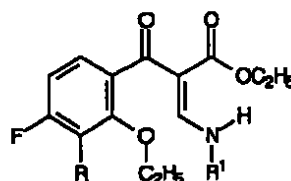
(10) International Publication Number
WO 2004/013103 A3

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 215/56 (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (21) International Application Number: PCT/US2003/024258
- (22) International Filing Date: 5 August 2003 (05.08.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/401,184 5 August 2002 (05.08.2002) US
- (71) Applicant: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY [US/US]; One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202 (US).
- (72) Inventor: RANDALL, Jared, Lynn; 431 Sherburne Four Corners Road, Smyrna, NY 13464 (US).
- (74) Agents: REED, T., David et al.; The Procter & Gamble Company, 6110 Center Hill Rd., Cincinnati, OH 45224 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (utility model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI (utility model), FI, GH, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK (utility model), SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- Declarations under Rule 4.17:
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
 - as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- Published:
- with international search report
 - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- (88) Date of publication of the international search report: 8 April 2004
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING QUINOLONE ANTIBIOTIC INTERMEDIATES



(I)



(II)

(57) Abstract: The present invention relates to a process for preparing a quinolone antibiotic intermediate having the formula: wherein R is C₁-C₂ alkyl, C₁-C₂ fluoroalkyl, C₁-C₄ alkenyl, methoxy, chloro, or bromo; R¹ is a unit selected from the group consisting of C₁-C₂ alkyl, C₂-C₃ alkenyl, C₃-C₅ cycloalkyl, and phenyl, each of which can be substituted by one or more fluorine atoms; said process comprising the step of cyclizing an admixture of quinolone precursors, said admixture comprising a 2-ethoxy substituted intermediate having the formula (I), (II); in the presence of a silylating agent.

WO 2004/013103 A3

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

FEB 23 2004

PCT

P & G Patent Division
International ITC

✓ NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
Attn. Teed, T. David
6110 Center Hill Road
Cincinnati, OH 45224
UNITED STATES OF AMERICA

R. Echler / f

Date of mailing
(day/month/year)

19/02/2004

Applicant's or agent's file reference

9009/CA

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US 03/24258

International filing date
(day/month/year)

05/08/2003

Applicant

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Véronique Baillou

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 9009/CA	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 03/24258	International filing date (day/month/year) 05/08/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 05/08/2002
Applicant THE PROCTER & GAMBLE COMPANY		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/24258

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D215/56

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 48113 A (PROCTER & GAMBLE) 20 June 2002 (2002-06-20) the whole document	1-18
X	US 5 703 231 A (GODLEWSKI JANE ELLEN ET AL) 30 December 1997 (1997-12-30) cited in the application column 23, line 64,65; claim 1	1-18
X	WO 96 04286 A (PROCTER & GAMBLE) 15 February 1996 (1996-02-15) page 35, line 14,15; claim 1	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 February 2004

Date of mailing of the international search report

19/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 661 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Timmermans, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/24258

60

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0248113	A	20-06-2002	AU 2905702 A	24-06-2002
			BR 0116229 A	04-11-2003
			CA 2427831 A1	20-06-2002
			CZ 20031379 A3	12-11-2003
			EP 1343766 A1	17-09-2003
			NO 20032667 A	14-08-2003
			WO 0248113 A1	20-06-2002
US 5703231	A	30-12-1997	AT 190972 T	15-04-2000
			AU 705818 B2	03-06-1999
			AU 3153995 A	04-03-1996
			BR 9508514 A	23-12-1997
			CA 2196538 A1	15-02-1996
			CN 1158120 A	27-08-1997
			DE 69515882 D1	27-04-2000
			DE 69515882 T2	02-11-2000
			DK 775114 T3	10-07-2000
			EP 0775114 A1	28-05-1997
			ES 2143644 T3	16-05-2000
			FI 970427 A	26-03-1997
			GR 3033001 T3	31-07-2000
			JP 10504815 T	12-05-1998
			KR 242355 B1	02-03-2000
			NO 970427 A	26-03-1997
			NZ 290721 A	29-03-1999
			PT 775114 T	29-09-2000
			WO 9604247 A1	15-02-1996
WO 9604286	A	15-02-1996	AU 3154095 A	04-03-1996
			BR 9508513 A	02-06-1998
			CA 2196539 A1	15-02-1996
			CN 1159809 A	17-09-1997
			EP 0775145 A1	28-05-1997
			FI 970426 A	25-03-1997
			JP 10503521 T	31-03-1998
			KR 239200 B1	02-03-2000
			NO 970428 A	02-04-1997
			NZ 290722 A	29-03-1999
			WO 9604286 A1	15-02-1996
			US 5801242 A	01-09-1998

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

PCT JUN 22 2004

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

P & G Patent Division
International ITC

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

To:

Teed, T. David
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
6110 Center Hill Road
Cincinnati, OH 45224
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing
(day/month/year) 15/06/2004

Applicant's or agent's file reference
9009/CA

IMPORTANT NOTIFICATION ..

International application No.

PCT/US03/24258

International filing date (day/month/year)

05/08/2003

Priority date (day/month/year)

05/08/2002

Applicant

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

CHURCHER G
Tel. (+49-89) 2399 2828



Form PCT/IPEA/410 (August 2002) P.0473

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 9009/CA	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US03/24258	International filing date (day/month/year) 05/08/2003	Priority date (day/month/year) 05/08/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D215/00		
Applicant THE PROCTER & GAMBLE COMPANY		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

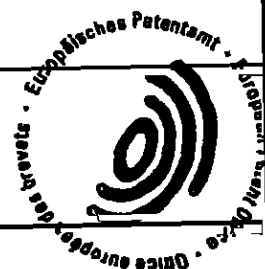
These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 05/03/2004	Date of completion of this report 09/06/2004
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer GELLIE B R Tel (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US03/24258

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

PATENT COOPERATION TREATY

64

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

REED, T., David
The Procter & Gamble Company
6110 Center Hill Rd.
Cincinnati, OH 45224
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 22 September 2003 (22.09.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 9009/CA	
International application No. PCT/US03/24258	International filing date (day/month/year) 05 August 2003 (05.08.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 05 August 2002 (05.08.02)
Applicant THE PROCTER & GAMBLE COMPANY	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
05 Augu 2002 (05.08.02)	60/401,184	US	09 Sept 2003 (09.09.03)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.87.40

Form PCT/IB/304 (July 1998)

Authorized officer

Sabine Przymsusinski

Telephone No. (41-22) 338 9484

006888045

65 66

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION /	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

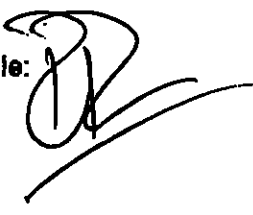
COMPLETA	()	INCOMPLETA	()	()
----------	-----	------------	-----	-----

DISEÑO INDUSTRIAL	()			
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()		
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()		
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()		
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()		

COMPLETA	()	INCOMPLETA	()	()
----------	-----	------------	-----	-----

ESQUEMA DE TRAZADO	()			
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()		
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()		
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()		
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()		

COMPLETA	()	INCOMPLETA	()	()
----------	-----	------------	-----	-----

Firma Responsable: 

Fecha:

2020

Bogotá D C

Doctor(a)

JIMENA ESCOBAR URIBE

Apoderado(a)

THE PROCTER AND GAMBLE CORPORATION

12340

No de Expediente	05-3900
Solicitud internacional	PCT/US2003/024258
Fecha límite inicio fase nacional	2005-03-05
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

~~202063~~ 04 FEB. 2005

~~4/12/05~~